**2015年９月改訂（第９版）
2015年２月改訂（日本薬局方収載に伴う改訂）

貯　　法：凍結を避け、２～８℃に遮光して保存
使用期限：外箱に表示

劇薬、処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること

持効型溶解インスリンアナログ製剤

日本薬局方 インスリン グラルギン(遺伝子組換え)注射液

ランタス®注ソロスター®

LANTUS®

日本標準商品分類番号
872492

承認番号	22000AMX00029
薬価収載	2008年６月
販売開始	2008年６月
国際誕生	2000年４月
再審査結果	2014年６月

0915-10912　D0294512

SANOFI

D0294512

【 禁忌（次の患者には投与しないこと）】
1. 低血糖症状を呈している患者
** 2. 本剤の成分又は他のインスリン　グラルギン製剤に対し過敏症の既往歴のある患者

【 組成・性状 】

販　売　名	ランタス注ソロスター	
成	分	１キット（３mL）中の分量
有効成分	日局インスリン　グラルギン（遺伝子組換え）	300単位
添　加　物	*m*-クレゾール 塩化亜鉛 グリセリン pH調節剤２成分	8.1mg 適量 60mg 適量
性状・剤形	無色澄明の液（注射剤）	
pH	3.5～4.5	
浸透圧比	約0.8（生理食塩液に対する比）	

【 効能又は効果 】
インスリン療法が適応となる糖尿病

〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉
糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。
糖尿病以外にも耐糖能異常や尿糖陽性を呈する糖尿病類似の病態（腎性糖尿、甲状腺機能異常等）があることに留意すること。

【 用法及び用量 】
通常、成人では、初期は１日１回４～20単位を皮下注射するが、ときに他のインスリン製剤を併用することがある。注射時刻は朝食前又は就寝前のいずれでもよいが、毎日一定とする。投与量は、患者の症状及び検査所見に応じて増減する。なお、その他のインスリン製剤の投与量を含めた維持量は、通常１日４～80単位である。
ただし、必要により上記用量を超えて使用することがある。

〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉
(1)適用にあたっては本剤の作用時間、１mLあたりのインスリン含有単位と患者の病状に留意し、その製剤的特徴に適する場合に投与すること。
(2)糖尿病性昏睡、急性感染症、手術等緊急の場合は、本剤のみで処置することは適当でなく、速効型インスリン製剤を使用すること。
** (3)中間型又は持続型インスリン製剤から本剤に変更する場合、以下を参考に本剤の投与を開始し、その後の患者の状態に応じて用量を増減するなど、本剤の作用特性［**【薬物動態】**の項参照］を考慮の上慎重に行うこと。［**「2. 重要な基本的注意」**の項参照］
** 1)インスリン　グラルギン300単位/mL製剤から本剤に変更する場合：
通常初期用量は、前治療のインスリン　グラルギン300単位/mL製剤の１日投与量と同単位よりも低用量を目安として投与を開始する。
** 2)インスリン　グラルギン300単位/mL製剤以外の中間型又は持続型インスリン製剤から本剤に変更する場合：
** ①１日１回投与の中間型又は持続型インスリン製剤から本剤に変更する場合、通常初期用量は、前治療の中間型又は持続型インスリン製剤の１日投与量と同単位を目安として投与を開始する。
②１日２回投与の中間型インスリン製剤から本剤への切り替えに関しては、国内では使用経験がない。［**【臨床成績】**の項3. 参照］
** 3)インスリン　グラルギン300単位/mL製剤又は中間型インスリン製剤から本剤への切り替え直後に低血糖があらわれることがあるので［**【臨床成績】**の項1. 参照］、中間型又は持続型インスリン製剤から本剤に変更する場合、併用している速効型インスリン製剤、超速効型インスリンアナログ製剤又は他の糖尿病用薬の投与量及び投与スケジュールの調整が必要となることがあるので注意すること。
** (4)インスリン製剤以外の他の糖尿病用薬から本剤に変更する場合又はインスリン製剤以外の他の糖尿病用薬と本剤を併用する場合：
投与にあたっては低用量から開始するなど、本剤の作用特性［**【薬物動態】**の項参照］を考慮の上慎重に行うこと。
(5)ヒトインスリンに対する獲得抗体を有し、高用量のインスリンを必要としている患者では、他のインスリン製剤から本剤に変更することによって、本剤の需要量が急激に変化することがあるので、経過を観察しながら慎重に投与すること。

【 使用上の注意 】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1)インスリン需要の変動が激しい患者
1)手術、外傷、感染症等の患者
2)妊婦［「**6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与**」の項参照］

(2)次に掲げる低血糖を起こしやすい患者又は状態
1)重篤な肝又は腎機能障害
2)下垂体機能不全又は副腎機能不全
3)下痢、嘔吐等の胃腸障害
4)飢餓状態、不規則な食事摂取
5)激しい筋肉運動
6)過度のアルコール摂取者
7)高齢者［「**5. 高齢者への投与**」の項参照］
8)血糖降下作用を増強する薬剤との併用［「**3. 相互作用**」の項参照］

(3)低血糖を起こすと事故につながるおそれがある患者（高所作業、自動車の運転等の作業に従事している患者等）

(4)自律神経障害のある患者［低血糖の自覚症状が明確でないことがある。］

2. 重要な基本的注意

(1)インスリン製剤の使用上最も重要なことは、適応の決定と患者教育である。日常の糖尿病治療のためにインスリンを使用する場合、その注射法及び低血糖に対して患者自らも対処できるように十分指導すること。また、皮下からの吸収及び作用の発現時間は、血流、体温、運動量等により異なるため、適切な注射法についても患者教育を十分行うこと。さらに、本剤の使用にあたっては、必ず添付の取扱説明書を読むよう指導すること。また、すべての器具の安全な廃棄方法についても十分指導すること。

(2)２型糖尿病においては、急を要する場合以外は、あらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分行ったうえで適用を考慮すること。

(3)低血糖を起こすことがあるので、注意すること。特に、食事を摂取しなかったり、予定外の激しい運動を行った場合、低血糖を引き起こしやすい。低血糖が無処置の状態で続くと重篤な転帰（死亡等）をとるおそれがある。また、低血糖に関する注意について、患者及びその家族に十分徹底させること。［「**4. 副作用**」の項参照］

(4)本剤の作用は皮下に注射することにより、明らかなピークを示さず、ほぼ24時間持続する特徴を有することから、特に他のインスリン製剤からの切り替え時など、低血糖発現状態の変化に十分注意すること。［**【薬物動態】**及び**【薬効薬理】**の項参照］

**(5)インスリン　グラルギン300単位/mL製剤から本剤への切り替え時には、前治療のインスリン　グラルギン300単位/mL製剤の１日投与量よりも低用量での切り替えを考慮するとともに、切り替え時及びその後しばらくの間は血糖モニタリングを慎重に行うこと。［本剤とインスリン　グラルギン300単位/mL製剤では薬物動態が異なる。インスリン　グラルギン300単位/mL製剤から本剤への切り替え時に低血糖の発現が増加した。］

(6)インスリンの用量が不足した場合、高血糖を起こすことがあるので、注意すること。
高血糖が無処置の状態で続くと悪心、嘔吐、眠気、潮紅、口渇、頻尿、脱水、食欲減退、呼気のアセトン臭、ケトアシドーシス、昏睡等を起こし、重篤な転帰をとるおそれがあるので、適切な処置を行うこと。

(7)急激な血糖コントロールに伴い、糖尿病網膜症の顕在化又は増悪、眼の屈折異常、治療後神経障害（主として有痛性）があらわれることがあるので注意すること。

(8)本剤は無色澄明な液剤であるため、速効型インスリン製剤又は超速効型インスリンアナログ製剤と間違えないよう患者に十分な指導を行うこと。

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
糖尿病用薬 ビグアナイド系薬剤 スルホニルウレア系薬剤 速効型インスリン分泌促進剤 α-グルコシダーゼ阻害剤 チアゾリジン系薬剤 DPP-4阻害薬 GLP-1受容体作動薬 SGLT2阻害剤　等	血糖降下作用の増強による低血糖症状があらわれることがある。 併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。［「**4. 副作用**」の項参照］	血糖降下作用が増強される。
モノアミン酸化酵素（MAO）阻害剤		インスリン分泌促進、糖新生抑制作用による血糖降下作用を有する。
三環系抗うつ剤 ノルトリプチリン塩酸塩　等		機序は不明であるが、インスリン感受性を増強するなどの報告がある。
サリチル酸誘導体 アスピリン エテンザミド		糖に対するβ細胞の感受性の亢進やインスリン利用率の増加等による血糖降下作用を有する。また、末梢で弱いインスリン様作用を有する。
抗腫瘍剤 シクロホスファミド水和物		インスリンが結合する抗体の生成を抑制し、その結合部位からインスリンを遊離させる可能性がある。
クマリン系薬剤 ワルファリンカリウム		機序不明
クロラムフェニコール		
サルファ剤		膵臓でのインスリン分泌を増加させることにより、低血糖を起こすと考えられている。腎機能低下、空腹状態の遷延、栄養不良、過量投与が危険因子となる。
シベンゾリンコハク酸塩 ジソピラミド ピルメノール塩酸塩水和物		インスリン分泌作用を認めたとの報告がある。
フィブラート系薬剤		インスリン感受性増強等の作用により、本剤の作用を増強する。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
レセルピン	血糖降下作用の増強による低血糖症状があらわれることがある。 併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。[「**4. 副作用**」の項参照]	低血糖に対する交感神経系の症状（振戦、動悸等）をマスクし、低血糖を遷延させる可能性がある。
チアジド系利尿剤 トリクロルメチアジド ループ利尿剤 フロセミド	血糖降下作用の減弱による高血糖症状があらわれることがある。[「**2. 重要な基本的注意**」の項参照] 併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	カリウム喪失が関与すると考えられている。カリウム欠乏時には、血糖上昇反応に対するβ細胞のインスリン分泌能が低下する可能性がある。
副腎皮質ステロイド プレドニゾロン トリアムシノロン		糖新生亢進、筋肉組織・脂肪組織からのアミノ酸や脂肪酸の遊離促進、末梢組織でのインスリン感受性低下等による血糖上昇作用を有する。
ACTH テトラコサクチド酢酸塩		副腎皮質刺激作用により糖質コルチコイドの分泌が増加する。糖質コルチコイドは、糖新生亢進、筋肉組織・脂肪組織からのアミノ酸や脂肪酸の遊離促進、末梢組織でのインスリン感受性低下等による血糖上昇作用を有する。
アドレナリン		糖新生亢進、末梢での糖利用抑制、インスリン分泌抑制による血糖上昇作用を有する。
グルカゴン		糖新生亢進、肝グリコーゲン分解促進による血糖上昇作用を有する。
甲状腺ホルモン レボチロキシンナトリウム水和物 乾燥甲状腺		
成長ホルモン ソマトロピン		抗インスリン様作用による血糖上昇作用を有する。
卵胞ホルモン エチニルエストラジオール 結合型エストロゲン		末梢組織でインスリンの作用に拮抗する。
経口避妊薬		
ニコチン酸		末梢組織でのインスリン感受性を低下させるため耐糖能障害を起こす。
濃グリセリン		代謝されて糖になるため、血糖値が上昇する。
イソニアジド		炭水化物代謝を阻害することによる血糖上昇作用を有する。
ダナゾール		インスリン抵抗性を増強するおそれがある。
フェニトイン		インスリン分泌抑制作用を有する。
ブセレリン酢酸塩		機序不明 耐糖能を悪化させることがある。
フェノチアジン誘導体	血糖降下作用の減弱による高血糖症状があらわれることがある。[「**2. 重要な基本的注意**」の項参照] 併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	機序不明であるが、動物実験(ラット)において、インスリン分泌が低下したとの報告がある。
蛋白同化ステロイド メスタノロン	血糖降下作用の増強による低血糖症状[「**4. 副作用**」の項参照]、又は減弱による高血糖症状[「**2. 重要な基本的注意**」の項参照]があらわれることがある。 併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	機序不明
ソマトスタチンアナログ製剤 オクトレオチド酢酸塩　等		インスリン、グルカゴン及び成長ホルモン等互いに拮抗的に調節作用をもつホルモン間のバランスが変化することがある。
ペンタミジンイセチオン酸塩		膵臓のβ細胞に作用し、初期に低血糖、それに引き続いて高血糖を起こすことがある。
β-遮断剤 プロプラノロール塩酸塩 アテノロール ピンドロール セリプロロール塩酸塩　等		アドレナリンによる低血糖からの回復反応を抑制する。また、低血糖に対する交感神経系の症状(振戦、動悸等)をマスクし、低血糖を遷延させる可能性がある。また、インスリン感受性は薬剤により増強あるいは減弱することが報告されている。
炭酸リチウム		機序不明 インスリン分泌が減少したとの報告、逆に低血糖が発現したとの報告がある。
クロニジン		機序不明 血糖値が低下したとの報告、逆に血糖値を上昇させたとの報告がある。また、低血糖に対する交感神経系の症状（振戦、動悸等）をマスクし、低血糖を遷延させる可能性がある。

4. 副作用

国内における長期投与試験を含む臨床試験での安全性評価対象症例296例中33例（11.1%）に48件の副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、糖尿病網膜症の顕在化又は増悪７例（2.4%）、重篤な低血糖２例（0.7%）、注射部位疼痛２例（0.7%）であった。副作用の発現頻度は比較試験対照薬群と同程度であった。（承認時）

使用成績調査及び特定使用成績調査（経口血糖降下薬との併用、成人１型糖尿病、長期使用、小児１型糖尿病）において、安全性解析対象総症例6,135例中160例（2.6%）に180件の副作用が認められた。主な副作用は、低血糖症84例（1.4%）、体重増加30例（0.5%）等であった。

そのうち小児１型糖尿病（16歳未満）に対する特定使用成績調査[1)]では、24週間の観察期間において安全性解析対象症例73例中５例（6.8%）に５件の副作用が認められた。副作用の内訳は低血糖症３例（4.1%）、無力症

及び血中ブドウ糖増加が各１例（1.4%）であった。（再審査終了時）

⑴**重大な副作用**

1）低血糖（0.7%）…低血糖（脱力感、倦怠感、高度の空腹感、冷汗、顔面蒼白、動悸、振戦、頭痛、めまい、嘔気、知覚異常、不安、興奮、神経過敏、集中力低下、精神障害、痙攣、意識障害（意識混濁、昏睡）等）があらわれることがある。

なお、徐々に進行する低血糖では、精神障害、意識障害等が主である場合があるので注意すること。また、長期にわたる糖尿病、糖尿病性神経障害、*β*-遮断剤投与あるいは強化インスリン療法が行われている場合では、低血糖の初期の自覚症状（冷汗、振戦等）が通常と異なる場合や、自覚症状があらわれないまま、低血糖あるいは低血糖性昏睡に陥ることがある。

低血糖症状が認められた場合には通常はショ糖を経口摂取し、*α*-グルコシダーゼ阻害剤（アカルボース、ボグリボース等）との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を経口摂取すること。

経口摂取が不可能な場合はブドウ糖を静脈内に投与するか、グルカゴンを筋肉内又は静脈内投与すること。

低血糖は臨床的にいったん回復したと思われる場合にも後で再発することがある。また、本剤の作用は持続的であるため、経過観察を継続して行うことが必要である。

2）ショック、アナフィラキシー（頻度不明[注)]）…ショック、アナフィラキシーを起こすことがあるので、観察を十分に行い、全身性皮膚反応、血管神経性浮腫、気管支痙攣、低血圧等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

注）海外で自発報告されている副作用のため頻度不明。

⑵**その他の副作用**

	頻度不明[注)]	0.1～５％未満	0.1%未満
過敏症	発疹		蕁麻疹、そう痒感
肝臓		肝機能異常（AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇等）	
眼		糖尿病網膜症の顕在化又は増悪	
注射部位	発赤、腫脹、炎症、リポディストロフィー（皮下脂肪の萎縮・肥厚等）		浮腫、疼痛、そう痒感、硬結、蕁麻疹
その他	ナトリウム貯留		浮腫

注）自発報告を含む副作用のため頻度不明。
発現頻度は、承認時までの臨床試験、使用成績調査及び特定使用成績調査の結果を合わせて算出した。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多く、低血糖が起こりやすいので、用量に留意し、定期的に検査を行うなど慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。

妊娠した場合、あるいは妊娠が予測される場合には医師に知らせるよう指導すること。妊娠中、周産期、授乳期等にはインスリンの需要量が変化しやすいため、用量に留意し、定期的に検査を行い投与量を調整すること。通常インスリン需要量は、妊娠初期は減少し、中期及び後期は増加する。

****7. 小児等への投与**

成長及び活動性に応じてインスリンの需要量が変化するので、定期的に検査を行うなどして投与すること。

［「**4. 副作用**」の項及び**【臨床成績】**の項参照］

8. 過量投与

⑴徴候・症状

低血糖が起こることがある。［「**2. 重要な基本的注意**」の項⑶及び「**4. 副作用**」の項参照］

⑵処置

以下を参考に、速やかに適切な処置を行うこと。［「**4. 副作用**」の項参照］

1）ショ糖を経口摂取する。ただし、*α*-グルコシダーゼ阻害剤を併用中の場合は、必ずブドウ糖を経口摂取すること。

2）ブドウ糖を静脈内投与する。

3）グルカゴンを筋肉内又は静脈内投与する。

9. 適用上の注意

⑴投与時

1）本剤はJIS T 3226-2に準拠したA型専用注射針を用いて使用すること。

2）本剤とA型専用注射針との装着時に液漏れ等の不具合が認められた場合には、新しい注射針に取り替える等の処置方法を患者に十分指導すること。

3）本剤は他のインスリン製剤との混合により、濁りが生じたり、本剤の作用時間や効果が変化する可能性があるので、本剤のカートリッジにインスリン製剤を補充したり、他のインスリン製剤と混合しないこと。

4）本剤のカートリッジの内壁に付着物がみられたり、液中に塊や薄片がみられた場合、又は液が変色した場合は使用しないこと。

5）本剤のカートリッジにひびが入っている場合は使用しないこと。

6）１本を複数の患者に使用しないこと。

⑵投与部位

皮下注射は、上腕部、大腿部、腹部、腰部等に行うが、同一部位内で投与する場合は前回の注射場所より２～３cm離して注射すること。

⑶投与経路

静脈内に投与しないこと。ただし、皮下注射したとき、まれに注射針が血管内に入り、注射後直ちに低血糖があらわれることがあるので注意すること。

⑷保存時

1）使用前は凍結を避け、２～８℃で遮光保存すること。

2）使用中は本剤を冷蔵庫に保存しないこと。

3）使用開始後は、遮光して室温保存すること。

⑸使用開始後の使用期限

使用開始後４週間を超えたものは使用しないこと。

［使用時の安定性試験に基づく。］

10. その他の注意

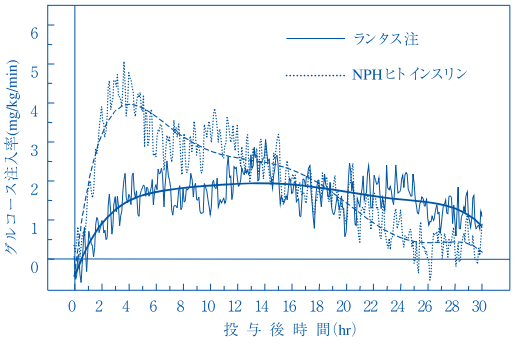
(1)インスリン又は経口血糖降下剤の投与中にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与することにより、低血糖が起こりやすいとの報告がある[2]。

(2)ピオグリタゾンと併用した場合、浮腫が多く報告されている。併用する場合には、浮腫及び心不全の徴候を十分観察しながら投与すること。

【 薬物動態 】

1. 健康成人における正常血糖クランプ試験[3]

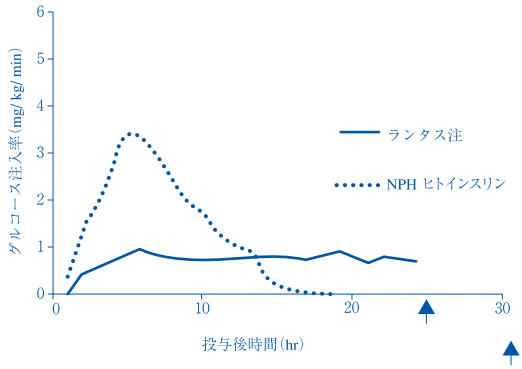
日本人健康成人男子15例に、本剤及びNPHヒトインスリン0.4単位/kgを腹部に単回皮下投与し、30時間正常血糖クランプ法により本剤の作用を検討したとき、本剤投与後の血清中インスリン濃度は、最初に上昇した後、投与30時間後まで比較的平坦な推移を示した。一方、NPHヒトインスリン投与後においては、投与後2.5～15時間の間、やや高い濃度で推移し、その後徐々に低下した。また、血糖降下作用を示すグルコース注入率の推移は、NPHヒトインスリン投与時では、投与後２～６時間の間に明らかなピークを示したが、本剤投与時では投与初期に上昇した後、比較的一定に推移した。グルコース注入率のAUC$_{(0\text{-}30hr)}$に両製剤間で有意な差は認められなかった。



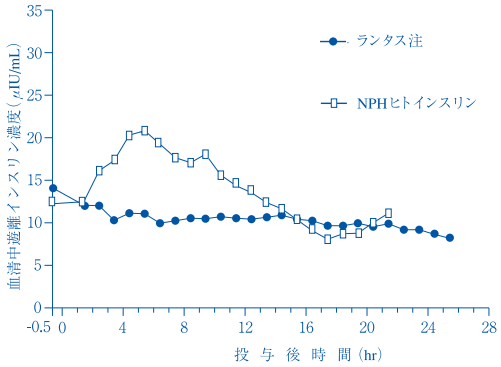
日本人健康成人にランタス注及びNPHヒトインスリンを単回皮下投与したときのグルコース注入率の推移（幾何平均値及びフィットカーブ）

2. １型糖尿病患者における作用持続時間（参考：外国人データ）[4]

１型糖尿病患者20例に本剤及びNPHヒトインスリン0.3単位/kgを大腿部に単回皮下投与し、正常血糖クランプ法で本剤の作用を検討したとき、グルコース注入率の推移から投与時から作用が消失するまでの持続時間は、NPHヒトインスリンでは14.5時間（中央値）であったのに対し、本剤ではほぼ24時間であった。本剤投与時のグルコース注入率はNPHヒトインスリンと比べてより平坦に推移し、明らかなピークは認められなかった。このときの血清中遊離インスリン濃度の推移はグルコース注入率と同様であった。



１型糖尿病患者（外国人）にランタス注及びNPHヒトインスリンを単回皮下投与したときのグルコース注入率の推移



１型糖尿病患者（外国人）にランタス注及びNPHヒトインスリンを単回皮下投与したときの血清中遊離インスリン濃度（幾何平均値）

3. １型糖尿病患者における体内動態（参考：外国人データ）[5]

１型糖尿病患者15例に各患者の至適用量（14～34単位）を11日間、腹部に反復皮下投与したとき、本剤を用いて補正した血清中遊離インスリン濃度推移から本剤の蓄積性は認められなかった。

4. 投与部位による比較（参考：外国人データ）[6]

健康成人男子12例に、^{125}I-インスリン　グラルギン0.2単位/kgを上腕部、大腿部及び腹部に単回皮下投与したとき、血清中インスリン濃度、血清中外因性インスリン濃度並びに血糖値の推移に差はみられなかった。また、血清中インスリン濃度及び外因性インスリン濃度のAUC及びC_{max}、血糖値のAUC及び最大降下度に投与部位間で有意な差は認められなかった。これらのことから本剤の薬理作用に投与部位による差はないと考えられた。

5. 静脈内投与時の血糖降下作用（参考：外国人データ）[7]

健康成人20例に本剤及び速効型ヒトインスリンを0.1単位/kgを30分間かけて持続静脈内投与し、正常血糖クランプ法を用いて検討したとき、グルコース注入率のAUC$_{(0\text{-}6h)}$の90％信頼区間は同等の許容域の範囲内であり、両剤の血糖降下作用は同等であると判断された。

【 臨床成績 】

1. １型糖尿病試験成績[8, 9]

国内における１型糖尿病試験（１日４回頻回注射法、就寝前投与、28週間：速効型インスリン製剤との併用）は本剤群：128例、NPHヒトインスリン群：130例を対象に行われた。本剤はNPHヒトインスリンと比べHbA1c値（JDS値）の変化度において非劣性であることが検証された（p＜0.0001）。また、本剤はNPHヒトインスリンと比べFBG値を有意に低下させた。１日血糖プロファイルでは、投与開始時に比べ28週時で朝食前、夕食前及び夕食後の血糖値を有意に低下させた。症候性低血糖は対照群と比べ切り替え直後（４週間）は増加したが投与期間全体では両群間で差はなかった。夜間低血糖は本剤群で発現件数が少なかった。また、重症低血糖はNPHヒトインスリン群では就寝時間帯に集中するのに対して、本剤群では発現が特定の時間帯に集中することはなかった。有害事象、重篤な低血糖及び抗体産生において群間に有意差は認められなかった。

評価項目	ランタス注				NPHヒトインスリン				検定[注1)]
	n	投与開始時	投与終了時	変化度	n	投与開始時	投与終了時	変化度	
HbA1c（JDS値）（％）	128	7.71	7.57	－0.15	130	7.84	7.83	－0.00	p＜0.0001
FBG（mg/dL）	126	176.91	139.21	－37.71	126	169.41	173.76	4.35	p＝0.0003**

注１）：HbA1c：t-検定、FBG：Wilcoxon検定、**：p＜0.01

2. ２型糖尿病試験成績[10, 11]

国内における２型糖尿病試験（１日１回朝食前投与、28週間：スルホニルウレア剤、α-グルコシダーゼ阻害剤及びビグアナイド剤との併用）は本剤群：141例、NPHヒトインスリン群：134例を対象に行われた。本剤はNPHヒトインスリンと比べHbA1c値（JDS値）の変化度において非劣性であることが検証された（p＜0.0001）。本剤はNPHヒトインスリンと比べFPG及びFBG値を有意に低下させ、朝食前投与でも翌日の朝食前血糖値を低下させた。本試験では、NPHヒトインスリンと比べ昼食前の低血糖発現が少なく、重症低

血糖においても１日を通じて特定の時間に集中して発現することはなかった。また、因果関係が否定できない有害事象において両薬剤間で差はなかった。投与28週間後に両薬剤群で抗体上昇が一部で認められたが､臨床症状･検査値には関連する所見はなかった。

評価項目	ランタス注				NPHヒトインスリン				検定[注2)]
	n	投与開始時	投与終了時	変化度	n	投与開始時	投与終了時	変化度	
HbA1c（JDS値）(%)	141	9.07	7.97	－1.10	134	9.11	8.06	－1.05	p<0.0001
FPG(mg/dL)	132	204.42	158.14	－46.29	128	200.93	173.02	－27.91	p＝0.0052**

注２）：HbA1c：t-検定、FPG：Wilcoxon検定、**：p<0.01

3. １日２回投与の中間型インスリン製剤から本剤への切り替えについて（参考：海外臨床試験成績）[12)]

欧州及び米国で実施された成人の試験におけるNPHヒトインスリン１日２回投与からの切り替え用量の減量の割合は、それぞれ14%及び21%であった。なお、NPHヒトインスリン１日１～２回投与を受けていた患者を対象に、海外で実施した主要な１型糖尿病試験の有効性と安全性成績を以下に示す。

	１型糖尿病試験(成人)・欧州		１型糖尿病試験(成人)・米国	
	ランタス注	NPHヒトインスリン	ランタス注	NPHヒトインスリン
GHb変化度（%）	0.21(283)	0.10(274)	－0.16(256)	－0.21(262)
空腹時血中グルコース変化度（mmol/L）	－1.17(280)	－0.89(274)	－1.12(244)	－0.94(258)
副作用（%）	12.7(292)	13.3(293)	22.0(264)	18.1(270)

（ ）の数値は評価対象例数

4. 小児における臨床試験成績（参考：海外臨床試験成績）[13)]

海外で６～15歳の１型糖尿病患者349例を対象として行われた臨床試験（NPHヒトインスリン対照、28週間投与）において、本剤はNPHヒトインスリンと比べFBG値を有意に低下させた。安全性については、成人と同様に、NPHヒトインスリンと比べて特に差は認められなかった。

なお、NPHヒトインスリン１日１回投与からは同単位で切り替えられ、１日２回投与からの切り替え用量の減量の割合は29%であった。

	１型糖尿病試験（小児）	
	ランタス注	NPHヒトインスリン
GHb変化度（%）	0.28(155)	0.27(156)
空腹時血中グルコース変化度（mmol/L）	－1.29(173)	－0.68(172)
副作用（%）	7.5(174)	7.4(175)

（ ）の数値は評価対象例数

**5. 小児における臨床試験成績（参考：海外市販後臨床試験成績）[14, 15)]

海外で１～５歳[注3)]の１型糖尿病患者125例を対象として行われた臨床試験（NPHヒトインスリン対照、24週間投与）において、主要評価項目を低血糖症発現率として検討した結果、本剤はNPHヒトインスリンに対し、低血糖症発現率に関して非劣性は確認できなかった（非劣性限界値：1.15）。平均１日血中グルコース及びHbA1cの変化量は以下のとおりであった。

	１型糖尿病試験（小児）	
	ランタス注（n＝61）	NPHヒトインスリン（n＝64）
低血糖症発現率（件/人年）	192.75	168.91
	発現率比［95%CI］：1.18［0.97-1.44］	
平均１日血中グルコース変化量（mmol/L）	－0.2	0.5
HbA1c変化量（%）	－0.048	0.045

注３）：本剤群において、評価対象症例は２歳以上であった。

【 薬効薬理 】

作用機序

インスリン　グラルギンは中性のpH領域で低い溶解性を示すように設計されたヒトインスリンアナログである。インスリン　グラルギンの注射剤である本剤は約pH４の無色澄明な溶液であるが、皮下に投与すると直ちに生理的pHにより微細な沈殿物を形成する。皮下に滞留したこの沈殿物からインスリン　グラルギンが緩徐に溶解し、皮下から血中に移行することから、24時間にわたりほぼ一定の濃度で明らかなピークを示さない血中濃度推移を示す。

インスリン及びインスリン　グラルギンを含むその誘導体の主要な活性は､グルコース代謝の調節にある｡インスリン及びその誘導体は､末梢におけるグルコースの取り込み、特に骨格筋及び脂肪による取り込みを促進し、また肝におけるグルコース産生を阻害することによって血糖値を降下させる。更に、蛋白分解を阻害し、蛋白合成を促進するとともに、脂肪細胞における脂肪分解を阻害する。

【 有効成分に関する理化学的知見 】

一般名：インスリン　グラルギン（遺伝子組換え）
Insulin Glargine（Genetical Recombination）

構造式：

分子式：$C_{267}H_{404}N_{72}O_{78}S_6$
分子量：6062.89
性　状：本品は白色の粉末である。
本品は水又はエタノール（99.5）にほとんど溶けない。
本品は0.01mol/L塩酸試液にやや溶けにくい。
本品は吸湿性である。
本品は光により徐々に分解する。
等電点：約pH6.7

【 包　装 】

300単位/３mL×２本

【 主要文献 】

１）Urakami, T., et al.：Pediatr. Int., **56**(6), 822, 2014 [LTS1828]
２）Herings, R. M.C., et al.：Lancet, **345**, 1195, 1995 [LTS0039]
３）社内資料：健康成人における正常血糖クランプ試験 [LTS－07]
４）社内資料：１型糖尿病患者における作用持続時間 [LTS－09]
５）Heise, T., et al.：Diabetic Medicine, **19**, 490, 2002 [LTS0014]
６）社内資料：健康成人における投与部位による比較 [LTS－13]
７）社内資料：健康成人における静脈内投与時の血糖降下作用 [LTS－08]
８）河盛隆造　他：臨床医薬, **19**(5), 423, 2003 [LTS0001]
９）社内資料：１型糖尿病臨床試験 [LTS－01]
10）河盛隆造　他：臨床医薬, **19**(5), 445, 2003 [LTS0002]
11）社内資料：２型糖尿病臨床試験 [LTS－02]
12）社内資料：１型糖尿病患者における１日２回NPH投与からの切り替え [LTS－03]
13）社内資料：小児１型糖尿病臨床試験 [LTS－04]
14）Danne, T., et al.：Pediatr. Diabetes, **14(8), 593, 2013 [LTS1870]
**15）社内資料：小児１型糖尿病市販後臨床試験 [LTS－53]

【 文献請求先 】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。
サノフィ株式会社
コールセンター　くすり相談室
〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番２号
フリーダイヤル 0120-109-905　FAX(03)6301-3010

製造販売：
サノフィ株式会社
〒163-1488　東京都新宿区西新宿三丁目20番2号